

УДК: 530.182.1

Особенности движения кинков ДНК при асинхронном включении/выключении постоянного и периодического полей

Л. В. Якушевич¹, В. Н. Балашова², Ф. К. Закирьянов^{2,а}

¹ Институт биофизики клетки РАН,
Россия, 142290, г. Пущино, ул. Институтская, д. 3

² Башкирский государственный университет,
Россия, 450074, г. Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32

E-mail: ^а farni@rambler.ru

Получено 14.05.2018, после доработки — 14.06.2018.

Принято к публикации 15.06.2018.

Исследование влияния внешних полей на живые системы — одно из наиболее интересных и быстро развивающихся направлений современной биофизики. Однако механизмы такого воздействия до сих пор не совсем ясны. Один из подходов к изучению этого вопроса связывают с моделированием взаимодействия внешних полей с внутренней подвижностью биологических объектов. В настоящей работе этот подход применяется для исследования влияния внешних полей на движение локальных конформационных возмущений — кинков в молекуле ДНК. Понимая и учитывая, что в целом такая задача тесно связана с задачей о механизмах регуляции процессов жизнедеятельности клеток и клеточных систем, мы поставили задачу — исследовать физические механизмы, регулирующие движение кинков, а также ответить на вопрос, могут ли постоянные и периодические поля выступать в роли регуляторов этого движения. В работе рассматривается самый общий случай, когда постоянные и периодические поля включаются и выключаются асинхронно. Детально исследованы три варианта асинхронного включения/выключения. В первом варианте интервалы (или диапазоны) действия постоянного и периодического полей не перекрываются, во втором — перекрываются, а третьем — интервалы вложены друг в друга. Расчеты выполнялись для последовательности плазмиды pTTQ18. Движение кинков моделировалось уравнением МакЛафлина–Скотта, а коэффициенты этого уравнения рассчитывались в квазиоднородном приближении. Численные эксперименты показали, что постоянные и периодические поля оказывают существенное влияние на характер движения кинка и регулируют его. Так, включение постоянного поля приводит к быстрому увеличению скорости кинка и установлению стационарной скорости движения, а включение периодического поля приводит к установившимся колебаниям кинка с частотой внешнего периодического поля. Показано, что поведение кинка зависит от взаимного расположения диапазонов действия внешних полей. Причем, как оказалось, события, происходящие в одном диапазоне, могут оказывать влияние на события в другом временном диапазоне даже в том случае, когда диапазоны расположены достаточно далеко друг от друга. Показано, что перекрывание диапазонов действия постоянного и периодического полей приводит к значительному увеличению пути, проходимому кинком до полной остановки. Максимальный рост пути наблюдается в случае вложенных друг в друга диапазонов. В заключении обсуждается вопрос о том, как полученные модельные результаты могут быть связаны с важнейшей задачей биологии — задачей о механизмах регуляции процессов жизнедеятельности клеток и клеточных систем.

Ключевые слова: уравнение МакЛафлина–Скотта, кинки ДНК, действие внешних полей, асинхронное включение/выключение

UDC: 530.182.1

Features of the DNA kink motion in the asynchronous switching on and off of the constant and periodic fields

L. V. Yakushevich¹, V. N. Balashova², F. K. Zakirynov^{2,a}

¹ Institute of Cell Biophysics,
3 Institutskaya str., Pushchino, 142290, Russia

² Bashkir State University,
32 Z. Validi str., Ufa, 450074, Russia

E-mail: ^a farni@rambler.ru

Received 14.05.2018, after completion — 14.06.2018.

Accepted for publication 15.06.2018.

Investigation of the influence of external fields on living systems is one of the most interesting and rapidly developing areas of modern biophysics. However, the mechanisms of such an impact are still not entirely clear. One approach to the study of this issue is associated with modeling the interaction of external fields with internal mobility of biological objects. In this paper, this approach is used to study the effect of external fields on the motion of local conformational distortions — kinks, in the DNA molecule. Realizing and taking into account that on the whole this task is closely connected with the problem of the mechanisms of regulation of vital processes of cells and cellular systems, we set the problem — to investigate the physical mechanisms regulating the motion of kinks and also to answer the question whether permanent and periodic fields can play the role of regulators of this movement. The paper considers the most general case, when constant and periodic fields are switching on and off asynchronously. Three variants of asynchronous switching on/off are studied in detail. In the first variant, the time intervals (or diapasons) of the actions of the constant and periodic fields do not overlap, in the second — overlap, and in the third — the intervals are putting in each other. The calculations were performed for the sequence of plasmid pTTQ18. The kink motion was modeled by the McLaughlin–Scott equation, and the coefficients of the equation were calculated in a quasi-homogeneous approximation. Numerical experiments showed that constant and periodic fields exert a significant influence on the character of the kink motion and regulate it. So the switching on of a constant field leads to a rapid increase of the kink velocity and to the establishment of a stationary velocity of motion, and the switching on of a periodic field leads to the steady oscillations of the kink with the frequency of the external periodic field. It is shown that the behavior of the kink depends on the mutual arrangement of the diapasons of the action of the external fields. As it turned out, events occurring in one of the two diapasons can affect the events in the other diapason, even when the diapasons are sufficiently far apart. It is shown that the overlapping of the diapasons of action of the constant and periodic fields leads to a significant increase in the path traversed by the kink to a complete stop. Maximal growth of the path is observed when one diapason is putting in each other. In conclusion, the question of how the obtained model results could be related to the most important task of biology — the problem of the mechanisms of regulation of the processes of vital activity of cells and cellular systems is discussed.

Keywords: McLaughlin–Scott equation, DNA kinks, external field effect, asynchronous switching on/off

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2018, vol. 10, no. 4, pp. 545–558 (Russian).

1. Введение

Влияние внешних полей на живые системы — интересное и быстро развивающееся направление современной биофизики. Особое внимание к изучению этого вопроса обусловлено быстро растущим числом и разнообразием электронных устройств и их воздействием на основные фундаментальные процессы жизнедеятельности организма и, следовательно, на здоровье человека. Однако механизмы такого воздействия до сих пор не ясны.

Один из подходов к решению этой задачи связывают с моделированием взаимодействия внешних полей с внутренними движениями биологических объектов. В настоящей работе этот подход применяется для исследования влияния внешних полей на движение локальных конформационных возмущений — кинков, в молекуле ДНК. Такие возмущения часто называют открытыми состояниями или локально расплетенными участками ДНК. Ярким примером локально расплетенных участков являются транскрипционные пузырьки (*bubbles*). Понимая, что задача о механизмах влияния внешних полей на движение транскрипционных пузырьков тесно связана с задачей о механизмах регуляции процессов жизнедеятельности клеток и клеточных систем, мы поставили цель — исследовать физические механизмы, регулирующие движение кинков, а также ответить на вопрос, могут ли постоянные и периодические поля выступать в роли регуляторов этого движения.

Для моделирования внутренних движений ДНК традиционно используются методы молекулярной динамики [Langley, 1998; Beveridge et al., 2012; Foloppe et al., 2013; Galindo-Murillo et al., 2015]. Однако для моделирования локальных конформационных возмущений — кинков, часто более эффективными оказываются методы, основанные на применении нелинейных дифференциальных уравнений в частных производных, имитирующих продольные [Muto et al., 1990] и/или поперечные [Peyrard, Bishop, 1989; Peyrard, 2004; Theodorakopoulos, Peyrard, 2012; Peyrard, Dauxois, 2014] смещения нуклеотидов, а также на уравнениях, моделирующих вращательные колебания азотистых оснований вокруг сахара-фосфатных цепочек [Englander et al., 1980; Yomosa, 1983; Takeno, Homma, 1983; Yakushevich, 2004; Gaeta, 2006; Cadoni et al., 2010; Krasnobaeva, Yakushevich, 2015]. В последнем случае вращательные движения азотистых оснований описываются уравнением синус-Гордона или его модификациями, которые учитывают влияние диссипации и внешних полей. Этот класс уравнений был впоследствии заменен более простым уравнением, известным в математике как уравнение МакЛафлина – Скотта [McLaughlin, Scott, 1978], которое позволяет достаточно легко с помощью численных, а в некоторых случаях и аналитических методов, находить кинкоподобные решения для различных видов внешних воздействий.

Важным элементом моделирования движения кинков является оценка параметров, характеризующих физические свойства молекулы ДНК. Эти параметры или их комбинации определяют значения коэффициентов уравнения МакЛафлина – Скотта. В настоящей работе мы использовали значения, которые были получены сначала в работе [Якушевич и др., 2005], а затем уточнены в недавней работе [Якушевич, Краснобаева, 2016].

Предварительные исследования, выполненные с учетом этих значений, показали, что как постоянные поля [Якушевич и др., 2016; Гриневич, Якушевич, 2016], так и периодические поля [Закирьянов, Якушевич, 2013; Zakiryaynov et al., 2016] могут оказывать влияние на динамические характеристики кинков и управлять их движением. Однако в этих исследованиях предполагалось, что период действия внешних полей простирается от нуля до бесконечности, и влияние каждого из полей исследовалось отдельно. В то время как в реальных ситуациях внешние воздействия могут появляться и исчезать, могут воздействовать на ДНК одновременно и в разные моменты времени.

В настоящей работе рассматривается более общий случай, когда постоянные и периодические поля включаются и выключаются асинхронно. Будут детально исследованы три варианта асинхронного включения/выключения. В первом интервалы (или диапазоны) действия постоянного и периодического полей не перекрываются, во втором — перекрываются, а в третьем —

интервалы вложены друг в друга. Предполагается исследовать, как взаимное расположение диапазонов влияет на динамическое поведение кинков. Для проведения численных экспериментов будет использована последовательность плазмиды pTTQ18. В заключительной части обсуждаются возможные следствия, вытекающих из результатов моделирования движения кинков под действием асинхронно включающихся и выключающихся постоянных и периодических полей.

2. Модель и метод

Для математического описания вращательной динамики ДНК используем уравнение синус-Гордона:

$$I\phi_{tt} - K'a^2\phi_{zz} + V\sin\phi = 0. \quad (1)$$

Здесь $\phi(z, t)$ — угловое отклонение азотистого основания от положения равновесия, I — момент инерции основания, K' — крутильная жесткость сахара-фосфатного остова, a — расстояние между ближайшими вдоль главной оси молекулы парами комплементарных оснований, V — коэффициент, характеризующий взаимодействие между основаниями внутри этих пар. Ось z направлена вдоль главной оси молекулы.

В случае синтетической однородной ДНК все коэффициенты уравнения (1) являются константами, а само уравнение с учетом граничных условий $\phi(-\infty, t) = 0$ и $\phi(+\infty, t) = 2\pi$ обладает точным аналитическим решением в виде кинка:

$$\phi(z, t) = 4 \arctan \left\{ \exp \left[\frac{\eta}{d} (z - vt - z_0) \right] \right\}, \quad (2)$$

где v — скорость кинка, z_0 — произвольная константа, $d = a(K' / V)^{1/2}$, $\eta = \left(1 - (v^2 / C_0^2) \right)^{-1/2}$,

$C_0 = a(K' / I)^{1/2}$ — скорость звука в ДНК.

В случае неоднородной ДНК, который рассматривается в данной статье, мы воспользуемся квазиоднородным приближением [Якушевич, Краснобаева, 2008]. Для этого все коэффициенты в уравнении (1) и решении (2) заменим средними значениями:

$$\bar{I}\phi_{tt} - \bar{K}'a^2\phi_{zz} + \bar{V}\sin\phi = 0, \quad (3)$$

$$\phi(z, t) = 4 \arctan \left\{ \exp \left[\frac{\bar{\eta}}{\bar{d}} (z - vt - z_0) \right] \right\}, \quad (4)$$

где

$$\begin{aligned} \bar{I} &= I_A C_A + I_T C_T + I_G C_G + I_C C_C, & \bar{K}' &= \bar{K}'_A C_A + \bar{K}'_T C_T + \bar{K}'_G C_G + \bar{K}'_C C_C, \\ \bar{V} &= \bar{V}_A C_A + \bar{V}_T C_T + \bar{V}_G C_G + \bar{V}_C C_C, & \bar{d} &= a(\bar{K}' / \bar{V})^{1/2}, & \bar{\eta} &= \left(1 - (v^2 / \bar{C}_0^2) \right)^{-1/2}, & \bar{C}_0 &= a(\bar{K}' / \bar{I})^{1/2}, \end{aligned}$$

C_i — концентрация оснований i -го вида в основной последовательности ДНК ($i = A, T, G, C$). Такой подход позволяет учесть зависимость коэффициентов модельного уравнения от состава неоднородной последовательности.

Чтобы учесть эффекты диссипации и промоделировать влияние внешнего воздействия, добавим в правую часть уравнения (3) три слагаемых: слагаемое $-\alpha\phi_z$, имитирующее эффекты диссипации, слагаемое F_0 , имитирующее воздействие постоянного внешнего поля, и слагаемое $G_0 \cos(\Omega t)$, имитирующее действие внешнего периодического поля:

$$\bar{I}\phi_{tt} - \bar{K}'a^2\phi_{zz} + \bar{V}\sin\phi = -\alpha\phi_z + F_0 + G_0 \cos(\Omega t). \quad (5)$$

Для удобства проведения расчетов обезразмерим уравнение (5). Для этого введем новые переменные:

$$\tau = \sigma t, \quad \zeta = \mu z,$$

где $\sigma = (\bar{V} / \bar{I})^{1/2}$, $\mu = a^{-1}(\bar{V} / \bar{K}')^{1/2}$.

В новых переменных уравнение (5) приобретет следующий вид:

$$\phi_{\tau\tau} + \beta\phi_{\tau} - \phi_{\zeta\zeta} + \sin\phi = f_0 + g_0 \cos(\omega\tau), \quad (6)$$

где $\beta = \alpha / (\bar{I}\bar{V})^{1/2}$, $f_0 = F_0 / (\bar{V})^{1/2}$, $g_0 = G_0 / (\bar{V})^{1/2}$, $\omega = \Omega(\bar{I} / \bar{V})^{1/2}$.

Согласно методу МакЛафлина–Скотта [McLaughlin, Scott, 1978], решение уравнения (6) имеет вид:

$$\phi = 4 \arctan[\exp(\gamma(\zeta - v(\tau)\tau - \zeta_0)], \quad (7)$$

где $\gamma = (\sqrt{1-v^2})^{-1}$, ζ_0 — произвольная константа, $v(\tau)$ — обезразмеренная скорость кинка, которая уже не является константой, а становится функцией времени, которая, в свою очередь, определяется уравнением:

$$\frac{dv}{d\tau} = -\beta v(1-v^2) + \frac{\pi}{4}(f_0 + g_0 \cos(\omega\tau))(1-v^2)^{3/2}. \quad (8)$$

Чтобы учесть возможность включения и выключения внешнего воздействия, мы воспользуемся свойствами сигмоидных функций и перепишем уравнение (8) в окончательном виде:

$$\frac{dv}{d\tau} = -\beta v(1-v^2) + \frac{\pi}{4} f(\tau)(1-v^2)^{3/2}, \quad (9)$$

где

$$f(\tau) = f_0 \left(\frac{1}{[1 + \exp(\tau_1 - \tau) / \sigma]} - \frac{1}{[1 + \exp(\tau_2 - \tau) / \sigma]} \right) + \\ + g_0 \cos(\omega\tau) \left(\frac{1}{[1 + \exp(\tau_3 - \tau) / \sigma]} - \frac{1}{[1 + \exp(\tau_4 - \tau) / \sigma]} \right),$$

τ_1 и τ_2 — моменты включения и выключения постоянного внешнего поля; τ_3 и τ_4 — моменты включения и выключения переменного внешнего поля; $\sigma = 5$.

3. Результаты

Уравнение (9) решалось численно. При проведении расчетов значения коэффициентов ($\bar{I} = 6.21 \times 10^{-44}$ кг·м², $\bar{K}' = 1.88 \times 10^{-18}$ Дж, $\bar{V} = 2.21 \times 10^{-20}$ Дж и $\alpha = 3.51 \times 10^{-34}$ м) в уравнении (5) брались из работы [Якушевич, Краснобаева, 2016], а значения параметров внешнего воздействия ($F_0 = G_0 = 2.67 \times 10^{-23}$ Дж и $\Omega = 0.19 \times 10^{11}$ с⁻¹) — из работы [Якушевич и др., 2016]. В обезразмеренном уравнении (9) им соответствуют значения: $\beta = 0.009$, $g_0 = f_0 = 1.21 \times 10^{-3}$ и $\omega = 0.02$.

Ниже представлены графики зависимости скорости и координаты кинка от времени, а также фазовые портреты и 3D траектории кинков, рассчитанные для различных вариантов асинхронного включения и выключения постоянного и периодического внешних воздействий. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. При проведении численных экспериментов мы использовали временные интервалы, длина которых кратна 500, поскольку, как показано в работе [Якушевич и др., 2016], этого времени достаточно, чтобы в модельной системе установился стационарный режим. Также мы предположили, что во всех экспериментах в начальный мо-

мент и до включения внешних полей кинк находится в состоянии покоя, т. е. его координата ξ и скорость v равны нулю.

3.1. Неперекрывающиеся диапазоны действия внешних полей

Сначала мы рассмотрели случай, когда в первом временном интервале (1000, 1500) действует постоянное внешнее поле, а во втором временном интервале (2500, 3000) — периодическое. Результаты вычислений координаты кинка ξ , его скорости v и фазовый портрет показаны на рис. 1.

Из рис. 1 видно следующее:

1) при включении постоянного внешнего поля в момент времени $\tau_1 = 1000$ координата и скорость кинка начинают быстро расти, причем скорость практически успевает выйти на стационарное значение $v^{\text{stat}} = 0.1$;

2) после выключения постоянного внешнего поля в момент времени $\tau_2 = 1500$ скорость кинка быстро уменьшается до нуля и кинк останавливается в точке $\xi^{\text{stop}} = 50$;

3) в период времени между диапазонами действия внешних полей кинк находится в состоянии покоя, а его координата остается равной $\xi^{\text{stop}} = 50$;

4) при включении периодического внешнего поля в момент времени $\tau_3 = 2500$ координата кинка начинает колебаться с амплитудой $A_\xi = 3.33$ и частотой $\omega = 0.02$ около точки $\xi^{\text{stop}} = 50$, а скорость кинка начинает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_v = 0.04$ около нулевого значения;

5) при выключении периодического внешнего поля в момент времени $\tau_4 = 3000$ колебания координаты и скорости кинка быстро затухают, причем скорость кинка падает до нуля, а координата — до значения, равного $\xi^{\text{stop}} = 50$.

Отметим одну интересную особенность. Из рис. 1, а видно, что события, происходящие во втором временном интервале (2500, 3000), «помнят» события, произошедшие в первом временном интервале (1000, 1500). Действительно, из-за включения постоянного внешнего поля в первом интервале во втором интервале произошло смещение координаты точки, вокруг которой происходят колебания.

Далее мы поменяли диапазоны местами, т. е. рассмотрели случай, когда в первом временном интервале (1000, 1500) действует периодическое внешнее поле, а во втором временном интервале (2500, 3000) — постоянное. Результаты вычислений динамических характеристик кинка представлены на рис. 2.

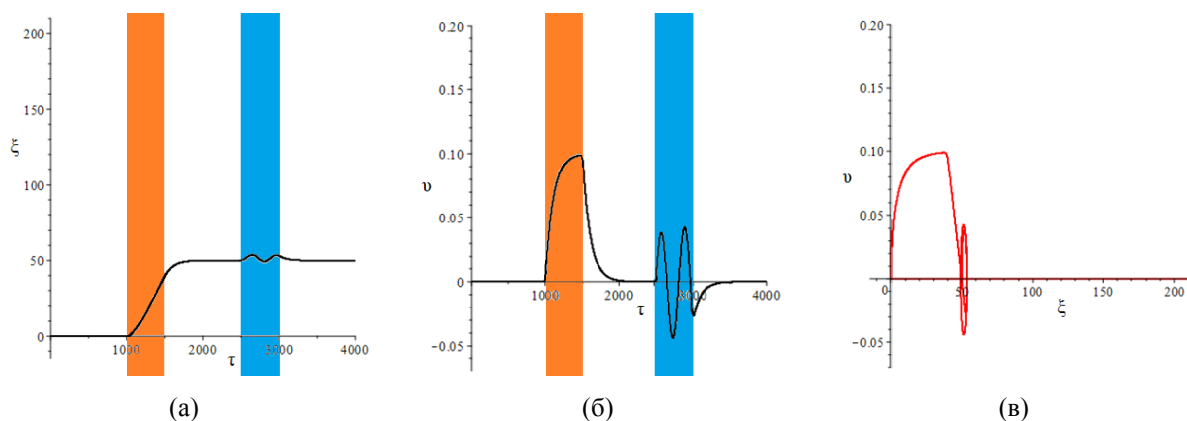


Рис. 1. Динамические характеристики кинка: (а) координата $\xi(\tau)$, (б) скорость $v(\tau)$ и (в) фазовый портрет — траектория движения на плоскости $\{v, \xi\}$. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. Границы диапазонов действия внешних полей: $\tau_1 = 1000$ и $\tau_2 = 1500$, $\tau_3 = 2500$ и $\tau_4 = 3000$. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

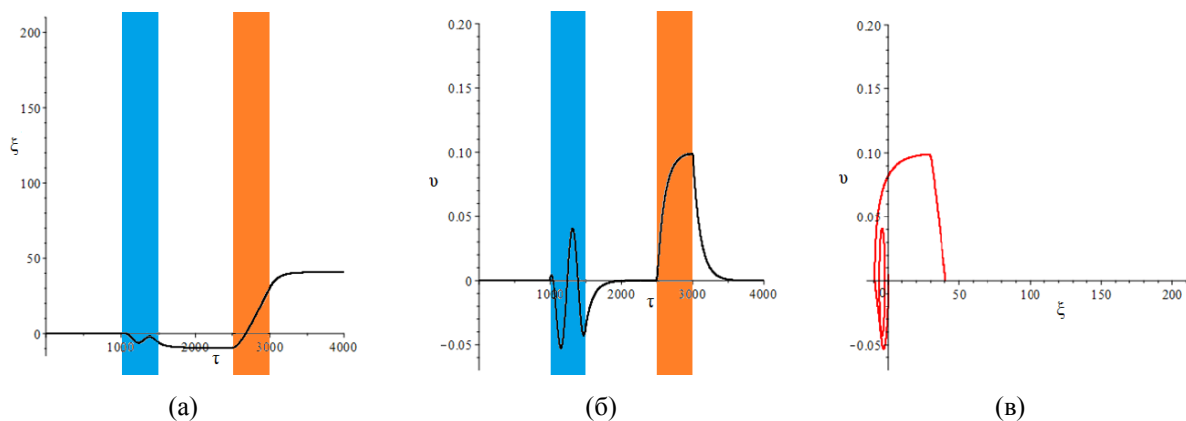


Рис. 2. Динамические характеристики кинка: (а) координата $\xi(\tau)$, (б) скорость $v(\tau)$ и (в) фазовый портрет — траектория движения на плоскости $\{v, \xi\}$. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. Границы диапазонов действия внешних полей: $\tau_1 = 2500$ и $\tau_2 = 3000$, $\tau_3 = 1000$ и $\tau_4 = 1500$. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

Из рис. 2 видно следующее:

1) при включении периодического внешнего поля в момент времени $\tau_1 = 1000$ координата кинка начинает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_\xi = 3.33$, при этом скорость кинка будет колебаться с той же частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой, равной $A_v = 0.04$;

2) после выключения периодического внешнего поля в момент времени $\tau_2 = 1500$ колебания координаты и скорости кинка начинают быстро затухать, причем скорость кинка стремится к нулю, а координата — к значению, равному $\xi^{\text{stop}} = -10$;

3) в период времени между диапазонами действия внешних полей кинк находится в состоянии покоя, а его координата остается равной $\xi^{\text{stop}} = -10$;

4) при включении постоянного внешнего поля в момент времени $\tau_3 = 2500$ координата и скорость кинка начинают быстро расти, причем скорость практически успевает выйти на стационарное значение $v^{\text{stat}} = 0.1$;

5) при выключении постоянного внешнего поля в момент времени $\tau_4 = 3000$ скорость кинка быстро уменьшается до нуля и кинк останавливается в точке с координатой $\xi^{\text{stop}} = 42$.

Как и в предыдущем случае, наблюдается та же особенность в поведении кинка. Действительно, из рис. 2, а видно, что события, происходящие во втором временном интервале, «помнят» события, произошедшие в первом временном интервале.

3.2. Вложенные друг в друга диапазоны действия внешних полей

На рис. 3 представлены результаты расчета динамических характеристик кинка в случае, когда постоянное внешнее поле действует во временном интервале (1000, 3000), а периодическое — во временном интервале (1500, 2500).

Из рис. 3 видно, что при включении постоянного поля в момент времени $\tau_1 = 1000$ координата и скорость кинка быстро увеличиваются. Причем скорость практически успевает выйти на стационарное значение $v^{\text{stat}} = 0.1$. При включении периодического внешнего поля момент времени $\tau_3 = 1500$ кинк оказывается под действием сразу двух полей (постоянного и периодического). В результате его скорость, имея уже постоянную составляющую $v^{\text{stat}} = 0.1$, начинает совершать еще и колебания с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_v = 0.04$. После выключения периодического поля в момент времени $\tau_4 = 2500$ колебания кинка быстро затухают и он продолжает поступательное движение с постоянной скоростью $v^{\text{stat}} = 0.1$. После выключения постоянного поля в момент $\tau_2 = 3000$ скорость кинка начинает быстро уменьшаться и кинк остановится в точке $\xi^{\text{stop}} = 203$.

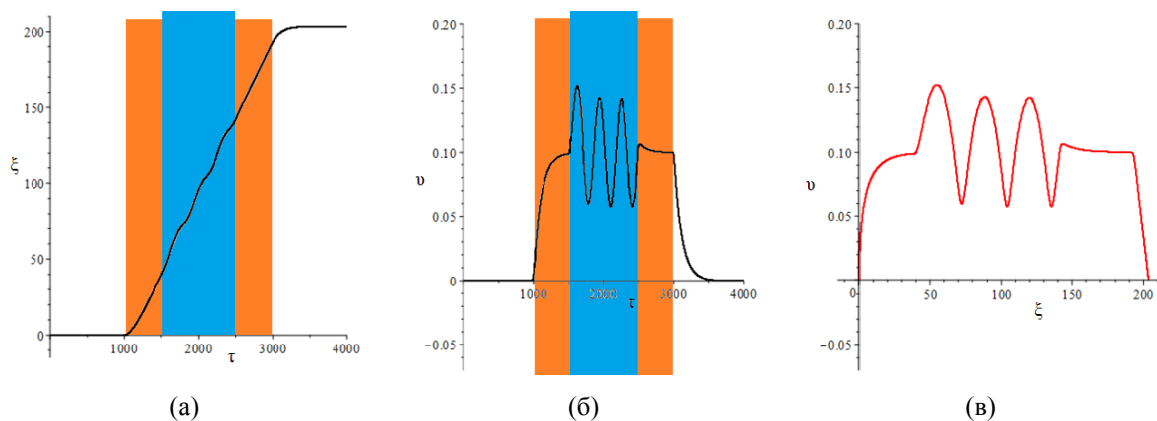


Рис. 3. Динамические характеристики кинка: (а) координата $\xi(\tau)$, (б) скорость $\upsilon(\tau)$ и (в) фазовый портрет — траектория движения на плоскости $\{\upsilon, \xi\}$. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. Границы диапазонов действия внешних полей: $\tau_1 = 1000$ и $\tau_2 = 3000$, $\tau_3 = 1500$ и $\tau_4 = 2500$. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

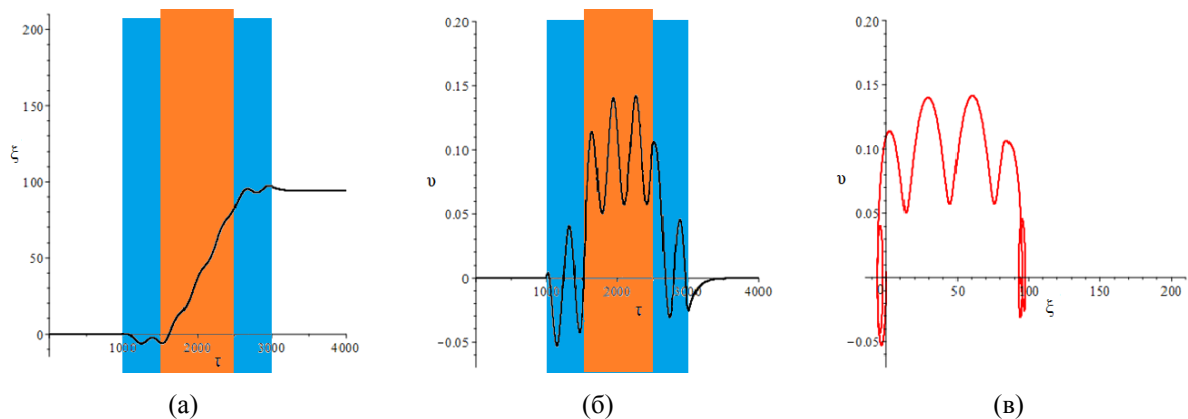


Рис. 4. Динамические характеристики кинка: (а) координата $\xi(\tau)$, (б) скорость $\upsilon(\tau)$ и (в) фазовый портрет — траектория движения на плоскости $\{\upsilon, \xi\}$. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. Границы диапазонов действия внешних полей: $\tau_1 = 1500$ и $\tau_2 = 2500$, $\tau_3 = 1000$ и $\tau_4 = 3000$. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

Заметим также, что в результате наложения двух движений (поступательного и колебательного) в области перекрывания диапазонов на фазовой траектории (рис. 3, в) образуется участок, имеющий зубчатую форму.

Результаты, полученные в противоположном случае, когда периодическое внешнее поле действует во временном интервале (1000, 3000), а постоянное — во временном интервале (1500, 2500), представлены на рис. 4.

Как видно из рис. 4, при включении периодического внешнего поля в момент времени $\tau_3 = 1000$ координата кинка начинает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_\xi = 3.33$, а скорость кинка начинает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_\upsilon = 0.04$ около нулевого значения. При включении постоянного внешнего поля в момент времени $\tau_3 = 1500$ на кинк начинают действовать сразу два поля: периодическое, которое заставляет кинк продолжать колебаться, и постоянное, которое обеспечивает быстрый рост поступательной скорости и координаты кинка. После выключения постоянного поля в момент времени $\tau_2 = 2500$ скорость кинка падает до нуля, но он продолжает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой 0.043 около

нуля. При этом координата кинка тоже продолжает колебаться с той же частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_\xi = 3.33$. После выключения периодического поля в момент времени $\tau_4 = 3000$ колебания скорости кинка затухают, и он останавливается в точке $\xi^{\text{stop}} = 100$. Заметим, что так же, как и в предыдущем случае, в области перекрывания диапазонов на фазовой траектории образуется участок, имеющий зубчатую форму.

3.3. Перекрывающиеся диапазоны действия внешних полей

Результаты, полученные в случае, когда постоянное внешнее поле действует во временном интервале (1000, 2500), а периодическое – во временном интервале (1500, 3000), представлены на рис. 5.

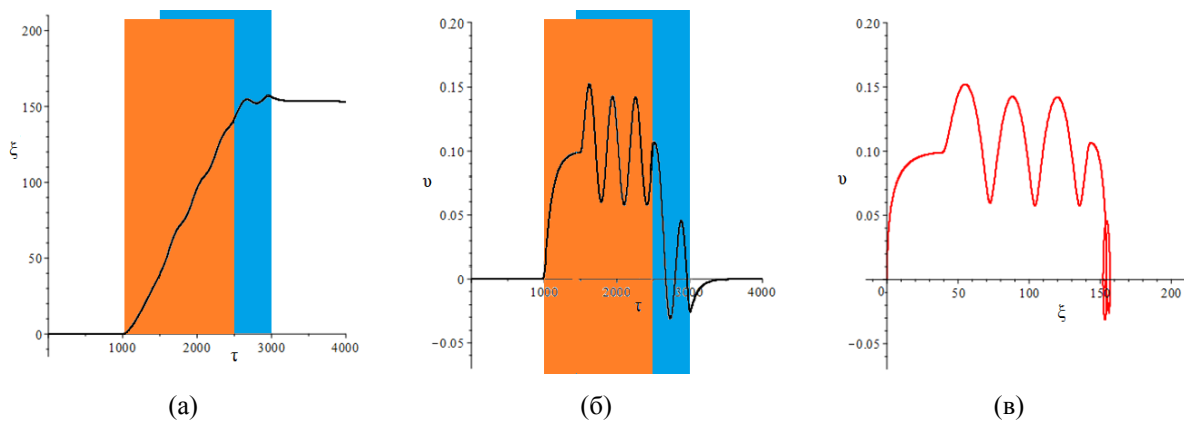


Рис. 5. Динамические характеристики кинка: (а) координата $\xi(\tau)$, (б) скорость $v(\tau)$ и (в) фазовый портрет — траектория движения на плоскости $\{v, \xi\}$. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. Границы диапазонов действия внешних полей: $\tau_1 = 1000$ и $\tau_2 = 2500$, $\tau_3 = 1500$ и $\tau_4 = 3000$. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

Из графиков, представленных на рис. 5, видно, что после включения постоянного поля в момент времени $\tau_3 = 1000$ и до включения периодического поля в момент $\tau_3 = 1500$ координата и скорость кинка начинают резко увеличиваться, причем скорость практически успевает выйти на стационарное значение $v^{\text{st}} = 0.1$. При включении периодического поля в момент времени $\tau_3 = 1500$ кинк оказывается под действием двух полей: постоянного и периодического. Скорость кинка в области перекрытия двух диапазонов (1500, 2500) колеблется с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_v = 0.04$, а его координата колеблется с той же частотой и продолжает расти. После выключения постоянного поля в момент времени $\tau_2 = 2500$ кинк оказывается под влиянием только периодического внешнего поля. Его поступательная скорость постепенно уменьшается до нуля, и в то же время он продолжает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_v = 0.04$. Координата кинка колеблется с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_\xi = 3.33$ вблизи точки $\xi^{\text{stop}} = 153$. После выключения периодического внешнего поля в момент времени $\tau_4 = 3000$ колебания кинка быстро затухают.

На рис. 6 представлены результаты в противоположном случае, когда в одном временном интервале (1500, 3000) действует периодическое внешнее поле, а во втором временном интервале (1000, 2500) — постоянное.

Из рис. 6 видно, что при включении периодического поля в момент времени $\tau_3 = 1000$ координата кинка начинает колебаться с частотой $\omega = 0.02$ и амплитудой $A_\xi = 3.33$ вблизи нуля, а скорость кинка будет колебаться с той же частотой, но с амплитудой $A_v = 0.04$. После включение постоянного поля в момент времени $\tau_1 = 1500$ кинк оказывается под действием двух полей: постоянного и периодического. Скорость поступательного движения кинка в области

перекрытия двух диапазонов (1500, 2500) начинает быстро расти и в то же время кинк продолжает колебаться. После выключения периодического поля в момент времени $\tau_4 = 2500$ колебания скорости кинка быстро затухают и он продолжает движение с постоянной скоростью $v^{\text{ст}} = 0.1$. После выключения постоянного поля в момент времени $\tau_2 = 3000$ скорость кинка быстро падает, и он останавливается в точке с координатой $\xi = 143$. Заметим также, что на фазовых траекториях (рис. 5, в и рис. 6, в) виден участок, имеющий зубчатую форму. Такая форма траекторий образовалась в результате наложения двух движений (поступательного и колебательного) в областях перекрывания диапазонов.

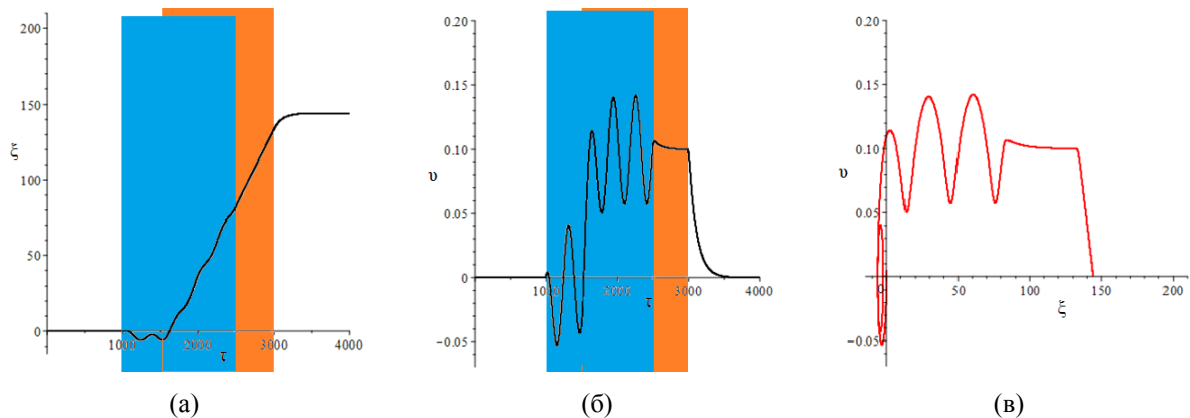


Рис. 6. Динамические характеристики кинка: (а) координата $\xi(\tau)$, (б) скорость $v(\tau)$ и (в) фазовый портрет — траектория движения на плоскости $\{v, \xi\}$. Временные интервалы (диапазоны) действия постоянного и периодического полей показаны оранжевым и голубым цветом соответственно. Границы диапазонов действия внешних полей: $\tau_1 = 1500$ и $\tau_2 = 3000$, $\tau_3 = 1000$ и $\tau_4 = 2500$. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

3.4. 3D траектории движения кинков

Суммируя полученные выше результаты, мы построили 3D траектории кинка для всех трех случаев расположения интервалов действия внешних полей.

На рис. 7 представлены 3D траектории движения кинков в случае неперекрывающихся интервалов действия внешних полей.

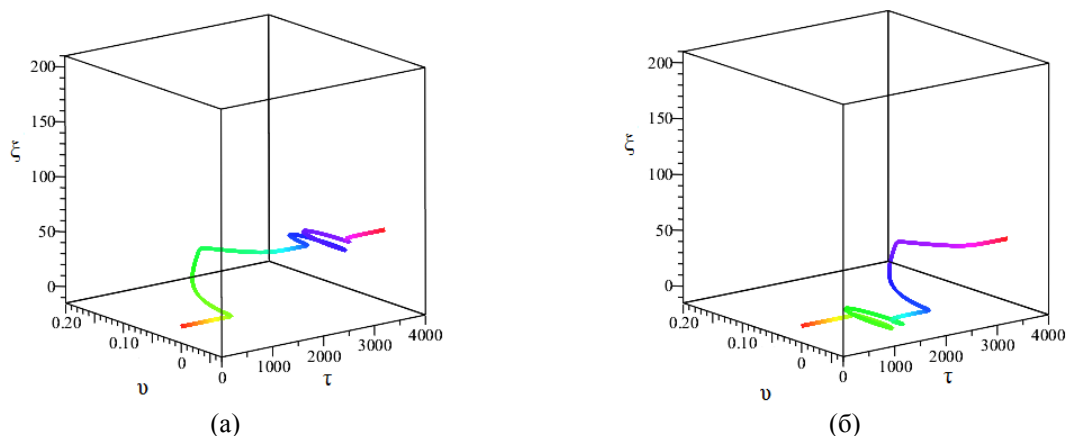
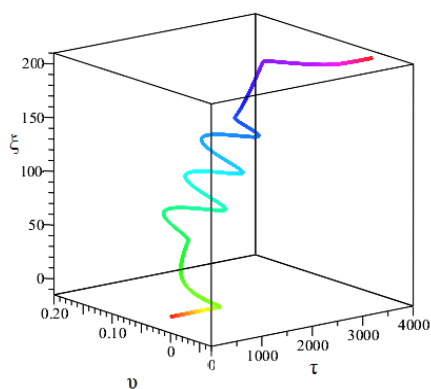


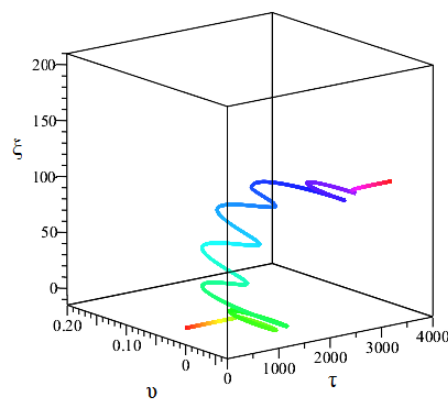
Рис. 7. 3D траектории движения кинка в двух случаях неперекрывающихся друг с другом диапазонов действия внешних полей: (а) случай, когда в первом диапазоне (1000, 1500), действует постоянное внешнее поле, а во втором диапазоне (2500, 3000) — периодическое; (б) случай, когда в первом диапазоне (1000, 1500) действует периодическое внешнее поле, а во втором диапазоне (2500, 3000) — постоянное. Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

На рис. 8 представлены 3D траектории движения кинков в случае вложенных друг в друга интервалов действия внешних полей.

На рис. 9 представлены 3D траектории движения кинков в случае перекрывающихся друг с другом интервалов действия внешних полей.

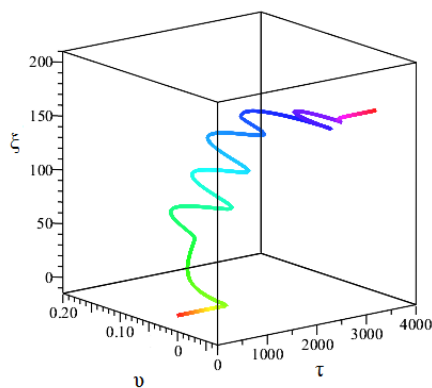


(a)

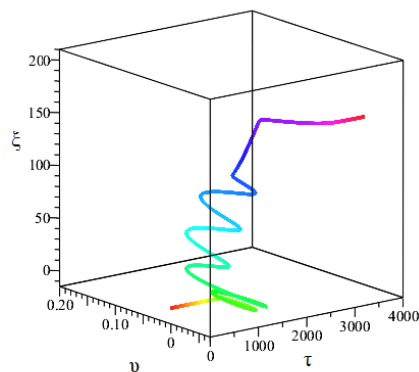


(б)

Рис. 8. 3D траектории движения кинка в двух случаях вложенных друг в друга диапазонов действия внешних полей: (а) случай, когда постоянное внешнее поле действует в диапазоне (1000, 3000), а периодическое — в диапазоне (1500, 2500); (б) противоположный случай, когда периодическое внешнее поле действует в диапазоне (1000, 3000), а постоянное — в диапазоне (1500, 2500). Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала



(a)



(б)

Рис. 9. 3D траектории движения кинка в двух случаях перекрывающихся диапазонов действия внешних полей: (а) случай, когда постоянное внешнее поле действует в диапазоне (1000, 2500), а периодическое — в диапазоне (1500, 3000); (б) противоположный случай, когда периодическое внешнее поле действует в диапазоне (1000, 2500), а постоянное — в диапазоне (1500, 3000). Цветная версия рисунка доступна на сайте журнала

Сравнивая между собой 3D траектории, видно, что перекрывание диапазонов существенно увеличивает длину пути, проходимого кинком. Максимальный путь пройдет кинк в случае вложенных друг в друга интервалов ($\tau_1 = 1000$ и $\tau_2 = 3000$, $\tau_3 = 1500$ и $\tau_4 = 2500$), представленных на рис. 8, а.

4. Заключение

В настоящей работе исследованы механизмы влияния внешних полей на движение локальных конформационных возмущений — кинков в молекуле ДНК. Для этой цели был использован подход, основанный на методах математического моделирования и, в частности, метод МакЛафлина–Скотта, позволяющий достаточно легко находить решения задачи для различных видов внешних воздействий. Мы рассмотрели общий случай, когда постоянные и периодические поля включаются и выключаются асинхронно, что часто наблюдается во многих реальных ситуациях. Детально были исследованы три варианта асинхронного включения/выключения. В первом интервалы (или диапазоны) действия постоянного и периодического полей не перекрывались, во втором перекрывались, а в третьем интервалы были вложены друг в друга. Все расчеты были выполнены для последовательности плазмиды pTTQ18.

Численные эксперименты показали, что постоянные и периодические поля действительно оказывают существенное влияние на характер движения кинка и регулируют его. Так, включение постоянного поля приводит к быстрому увеличению скорости кинка и установлению определенной стационарной скорости движения, а включение периодического поля приводит к установившимся колебаниям кинка с частотой внешнего периодического поля. Показано, что поведение кинка зависит от взаимного расположения диапазонов действия внешних полей. Оказалось, что события, происходящие в одном диапазоне, могут оказывать влияние на события, происходящие в другом диапазоне, причем этот эффект наблюдается даже в том случае, когда диапазоны расположены достаточно далеко друг от друга. Показано, что перекрывание диапазонов действия постоянного и периодического полей приводит к значительному увеличению пути, проходимому кинком до полной остановки. Максимальный рост пути наблюдается в случае вложенных друг в друга диапазонов.

Таким образом, результаты проведенных компьютерных экспериментов показывают, что, используя внешние поля, можно заставить кинк двигаться с заданной скоростью или колебаться с заданной частотой и амплитудой. Мы полагаем, что наша модель может описывать движение транскрипционных пузырей, которые возникают в ДНК в начальной стадии процесса транскрипции в результате взаимодействия РНК полимеразы с промоторными участками ДНК. Постоянный торсионный момент, создаваемый топоизомеразой, расположенными выше и ниже промоторных участков, как известно, регулирует движение транскрипционных пузырей вдоль молекулы ДНК. Полученные выше результаты моделирования позволяют предположить, что с помощью внешних полей можно управлять скоростью движения транскрипционных пузырей, а значит и скоростью транскрипции, которая, как известно, является важнейшим показателем, характеризующим жизнедеятельность клеток и клеточных систем.

Однако следует отметить, что все эти результаты были получены в модельных экспериментах и при ряде ограничений как на саму модель, имитирующую внутреннюю подвижность молекулы ДНК, так и на способ моделирования внешних воздействий.

Так, при описании процессов расплетания ДНК и образования транскрипционного пузыря использовалась упрощенная модель, учитывающая только вращательные колебания оснований в одной из двух полинуклеотидных цепей ДНК. Вторая цепь моделировалась как некоторое среднее поле. Этим объясняется использование в расчетах только одного дифференциального уравнения. Кроме того, в нашей модели не учитывался спиральный характер структуры ДНК, а также взаимодействие молекулы с окружающим раствором. Что касается внешнего воздействия, то оно моделировалось двумя самыми простыми способами. Рассматривались только постоянное и периодическое воздействия. Кроме того, временные интервалы действия внешних полей выбирались достаточно большими, чтобы в них успевали устанавливаться стационарные режимы.

Однако, несмотря на эти ограничения, можно предположить, что полученные результаты численных экспериментов имеют более общее значение, и найденные закономерности окажутся справедливыми и для более сложных моделей динамики ДНК, и для более сложных моделей взаимодействия с внешними полями.

Список литературы (References)

- Гриневич А. А., Якушевич Л. В. О моделировании движения транскрипционного пузыря под действием постоянного торсионного момента // Биофизика. — 2016. — Т. 61, № 4. — С. 638–646.
Grinevich A. A., Yakushevich L. V. On the modeling of the motion of a transcription bubble under constant torque // Biophysics. — 2016. — Vol. 61, No. 4. — P. 539–546. (Original Russian paper: Grinevich A. A., Yakushevich L. V. O modelirovanii dvizheniya transkripcionnogo puzirya pod deistviem postoyannogo torsionnogo momenta // Biofizika. — 2016. — Vol. 61, No. 4. — P. 638–646.)
- Закирьянов Ф. К., Якушевич Л. В. Управление динамикой кинка модифицированного уравнения синус-Гордона внешним воздействием с меняющимися параметрами // Компьютерные исследования и моделирование. — 2013. — Т. 5, № 5. — С. 821–834.
Zakiryanov F. K., Yakushevich L. V. Upravlenie dinamikoi kinka modifitsirovannogo uravneniya sinus-Gordona vneshnim vozdeystviem s menyayuschimisya parametrami [Control of the dynamics of the kink of the modified sine-Gordon equation by the external exposure with varying parameters] // Computer Research and Modeling. — 2013. — Vol. 5, No. 5. — P. 821–834 (in Russian).
- Якушевич Л. В., Балашова В. Н., Закирьянов Ф. К. О движении кинка ДНК под действием постоянного торсионного момента // Математическая биология и биоинформатика. — 2016. — Т. 11, № 1. — С. 81–90.
Yakushevich L. V., Balashova V. N., Zakiryanov F. K. O dvizhenii kinka DNK pod deistviem postoyannogo torsionnogo momenta [On the DNA kink motion under the action of constant torque] // Mathematical Biology and Bioinformatics. — 2016. — Vol. 11, No. 1. — P. 81–90 (in Russian).
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А., Шаповалов А. В., Кинтеро Н. Р. Одно- и двухсолитонные решения уравнения синус-Гордона в приложении к ДНК // Биофизика. — 2005. — Т. 50, № 3. — С. 450–455.
Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A., Shapovalov A. V., Quintero N. R. One- and two-soliton solutions of the sine-Gordon equation as applied to DNA // Biophysics. — 2005. — Vol. 50, No. 3. — P. 404–409. (Original Russian paper: Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A., Shapovalov A. V. et al. Odno- i dvuhsolitonnye resheniya uravneniya sinus-Gordona v prilozhenii k DNK // Biofizika. — 2005. — Vol. 50, No. 3. — P. 450–455.)
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А. Особенности динамики кинка в неоднородной ДНК // Биофизика. — 2008. — Т. 53, № 1. — С. 36–41.
Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A. Peculiar features of kink dynamics in inhomogeneous DNA // Biophysics. — 2008. — Vol. 53, No. 1. — P. 21–25. (Original Russian paper: Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A. Osobennosti dinamiki kinka v neodnorodnoi DNK // Biofizika. — 2008. — Vol. 53, No. 1. — P. 36–41.)
- Якушевич Л. В., Краснобаева Л. А. Вынужденные колебания оснований ДНК // Биофизика. — 2016. — Т. 61, № 2. — С. 286–296.
Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A. Forced Oscillations of DNA bases // Biophysics. — 2016. — Vol. 61, Issue 1. — P. 286–296. (Original Russian paper: Yakushevich L. V., Krasnobaeva L. A. Vinujdennye kolebaniya osnovanii DNK // Biofizika. — 2016. — Vol. 61, No. 2. — P. 286–296.)
- Beveridge D. L., Cheatham T. E., Mezei M. The ABCs of molecular dynamics simulations on B-DNA // J. Biosci. — 2012. — Vol. 37, No. 3. — P. 379–397.
- Cadoni M., De Leo R., Demelio S., Gaeta G. Propagation of twist solitons in real DNA chains // Journal of Nonlinear Mathematical Physics. — 2010. — Vol. 17, No. 4. — P. 557–569.
- Englander S. W., Kallenbach N. R., Heeger A. J. et al. Nature of the open state in long polynucleotide double helices: possibility of soliton excitations // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1980. — Vol. 77, No. 12. — P. 7222–7226.
- Foloppe N., Guérault M., Hartmann B. Simulating DNA by molecular dynamics: aims, methods, and validation // Methods Mol. Biol. — 2013. — Vol. 924. — P. 445–468.
- Galindo-Murillo R., Roe D. R., Cheatham T. E. Convergence and reproducibility in molecular dynamics simulations of the DNA duplex d(GCACGAACGAACGACG) // Biochim. Biophys. Acta. — 2015. — Vol. 1850, No. 5. — P. 1041–1058.
- Gaeta G. Solitons in the Yakushevich model of DNA beyond the contact approximation // Phys. Rev. E. — 2006. — Vol. 74, No. 2. — P. 021921.

- Krasnobaeva L. A., Yakushevich L. V.* Rotational dynamics of bases in the gene coding interferon alpha 17 (IFNA17) // *Journal of Bioinformatics and Computational Biology*. — 2015. — Vol. 13, No. 1. — P. 1540002 (13 p.).
- Langley D. R.* Molecular dynamic simulations of environment and sequence dependent DNA conformations: the development of the BMS nucleic acid force field and comparison with experimental results // *J. Biomol. Struct. Dyn.* — 1998. — Vol. 16, No. 3. — P. 487–509.
- McLaughlin D. W., Scott A. C.* Perturbation analysis of fluxion dynamics // *Phys. Rev. A*. — 1978. — Vol. 18, No. 4. — P. 1652–1680.
- Muto V., Lomdahl P. S., Christiansen P. L.* Two-dimensional discrete model for DNA dynamics: longitudinal wave propagation and denaturation // *Phys. Rev. A*. — 1990. — Vol. 42, No. 12. — P. 7452–7458.
- Peyrard M., Bishop A. R.* Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation // *Phys. Rev. Lett.* — 1989. — Vol. 62, No. 23. — P. 2755–2758.
- Peyrard M.* Nonlinear dynamics and statistical physics of DNA // *Nonlinearity*. — 2004. — Vol. 17, No. 2. — R1–R40.
- Peyrard M., Dauxois Th.* Can we model DNA at the mesoscale? // *Physics of Life Reviews*. — 2014. — Vol. 11, No. 2. — P. 173–175.
- Takeno S., Homma S.* Topological Solitons and Modulated Structure of Bases in DNA Double Helices: A Dynamic Plane Base-Rotator Model // *Prog. Theor. Phys.* — 1983. — Vol. 70, No. 1. — P. 308–311.
- Theodorakopoulos N., Peyrard M.* Base pair openings and temperature dependence of DNA flexibility // *Phys. Rev. Lett.* — 2012. — Vol. 108, No. 7. — P. 078104.
- Yakushevich L. V.* *Nonlinear Physics of DNA*. — Wiley, 2004.
- Yomosa S.* Soliton excitations in deoxyribonucleic acid (DNA) double helices // *Phys. Rev. A*. — 1983. — Vol. 27, No. 4. — P. 2120–2125.
- Zakiryanov F. K., Daukaev N. R., Yakushevich L. V.* Conformational transitions control in polynucleotide chains by external frequency-modulated exposure // *Materials Science Forum*. — 2016 — Vol. 845. — P. 199–202.